

## Post scriptum Redaktora działu

### Ezetimib z simwastatyną — nowe dane z badania SHARP

#### Ezetimibe/simvastatin — new data from the SHARP trial

Krzysztof J. Filipiak

Opublikowana w niniejszym numerze „Chorób Serca i Naczyń” praca Pani prof. Beaty Wożakowskiej-Kapłon oraz Pani dr Iwony Gorczy-Michy, dotycząca miejsca ezetimibu w terapii zaburzeń lipidowych, to doskonale kompendium naszej aktualnej wiedzy o tym leku. Autorki dokonały zarówno krytycznego przeglądu dotychczas opublikowanych wyników badań klinicznych z zastosowaniem tego leku (m.in. badania: LEAD, EASE, EXPLORER, IN-CROSS, VYMET, ENHANCE, SEAS, IN-PRACTICE, ZETELD), jak i zdefiniowały współczesne miejsce ezetimibu w terapii dyslipidemii.

Wspominano o nim w ogłoszonych w listopadzie 2010 roku wynikach badania SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), którym objęto 9438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, spośród których 1/3 wymagała leczenia nerkozastępczego (hemodializ i dializ otrzewnowych), a średnie przesączanie kłębuszkowe nerek (GFR, *glomerular filtration rate*) w całej grupie chorych wynosiło poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U chorych z grupy przyjmującej ezetimib w dawce 10 mg w połączeniu z 20 mg simwastatyny (preparat złożony: Inegy<sup>®</sup>) w czasie 4 lat obserwacji, w porównaniu z grupą przyjmującą 30-miligramową tabletkę placebo, odnotowano o 1/6 mniej poważnych zdarzeń naczyniowych — zawałów serca, udarów mózgu i liczby zabiegów rewaskularyzacji naczyń tętniczych, przy czym podobne zmniejszenie liczby zdarzeń zaobserwowano we wszystkich badanych podgrupach, bez względu na zaawansowanie niewydolności nerek (przedziały GFR: 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 15–30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Jako komentator pracy na temat ezetimibu — wykończając fakt, że proces wydawniczy wymagał od Autorki wcześniejszego złożenia pracy do druku — jestem w o tyle dogodniejszej sytuacji, że wraz z miliona-

mi Czytelników na całym świecie mogłem się zapoznać z pełną publikacją wyników badania SHARP, która jest dostępna na stronach internetowych czasopisma „Lancet” od 9 czerwca 2011 roku [1].

Badaniem SHARP objęto osoby po 40. roku życia, niedializowane (mężczyźni ze stężeniem kreatyniny w osoczu  $\geq 1,7$  mg/dl lub kobiety ze stężeniem kreatyniny w osoczu  $\geq 1,5$  mg/dl) lub dializowane, ale bez wywiadu w kierunku zawału serca czy rewaskularyzacji wieńcowej. W chwili randomizacji 85% pacjentów nie miało w wywiadzie jakiegokolwiek choroby naczyniowej. Interwencja terapeutyczna oparta na leczeniu hipolipemizującymi w porównaniu ze stosowaniem placebo była możliwa etycznie, bowiem średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL w tej grupie pacjentów wynosiło około 108 mg/dl. Zarówno okres badania (średnio blisko 5-letnia obserwacja), jak i liczba randomizowanych pacjentów (9438) czyni z tego badania największe prospektywne badanie kliniczne na świecie dotyczące terapii hipolipemizującej w podgrupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Autorki napisały, że wyniki badania SHARP stanowią długo oczekiwany dowód na redukcję twardych punktów końcowych w populacji poddanej terapii z zastosowaniem ezetimibu (punkt pierwszorzędowy), chociaż pamiętamy, że już w badaniu SEAS ezetimib podawany łącznie z simwastatyną zmniejszył złożony punkt końcowy (zgon, zawał serca, udar mózgu, potrzeba rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia choroby wieńcowej) o 22% w stosunku do grupy przyjmującej placebo (punkt drugorzędowy). Niewątpliwie jednak po tym badaniu ezetimibowi nie można zarzucić braku udowodnionego wpływu na rokowanie populacji poddanej interwencji z zastosowaniem tego leku. Co więcej, paradoksalnie to nie w przypadku ezetimibu (Ezetrol<sup>®</sup>), ale

jego połączenia z simwastatyną (Inegy®) jest dziś w pełni uzasadnione ubieganie się o pozytywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych i wdrożenie refundacji kosztów takiego leczenia — przynajmniej w tej specyficznej grupie pacjentów (osoby z przewlekłą chorobą nerek w stadium przeddializacyjnym oraz w trakcie dializ). Czy ewentualna refundacja kosztów takiego leczenia powinna objąć tylko osoby z GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ok. 2/3 badanych) czy też również osoby z GFR mniejszym niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ale jednocześnie przekraczającym 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ok. 1/3 badanych) pozostaje *de facto* uzależnione bardziej od analiz kosztowo-efektywnościowych i analiz typu *budget impact* niż od argumentów merytorycznych.

W badaniu SHARP ważne jest nie tylko to, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą w grupie leczonej simwastatyną z ezetimibem zmniejszyła się o 17% ( $p = 0,0021$ ), ale również fakt, że bezpieczeństwo terapii simwastatyną w dawce 20 mg w połączeniu z 10 mg ezetimibu nie różniło się od bezpieczeństwa związanego z podawaniem placebo. To ważna informacja w odniesieniu do pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, u których ryzyko rhabdmiolizy czy hepatotoksyczności terapii hipolipemizującej jest statystycznie wyższe niż w zdrowej w populacji. Dlaczego zatem nie obserwowano tego w badaniu SHARP, a nawet wykazano, że leczenie takie obniża ryzyko niektórych działań niepożądanych (istotnie statystycznie, 2-krotnie rzadziej występujące przypadki zapalenia trzustki na tle innym niż kamica żółciowa w grupie aktywnie leczonej *v.* grupa przyjmująca placebo)? Wydaje się, że wreszcie uchwycono „złoty środek” między bezpieczeństwem leczenia a jego skutecznością w tej populacji. Mała dawka średnio silnej statyny (simwastatyny) w połączeniu z ezetimibem wydaje się tym „złotym środkiem” dla osób z przewlekłą chorobą nerek. Co ciekawe, określa tym samym ważną grupę osób, u których należałoby stosować preferencyjne leczenie simwastatyną z ezetimibem, stabilnie pozycjonując ten lek w świecie „agresywnych”, silnych, podawanych w dużych dawkach i poszerzających swe wskazania terapeutyczne statyn (atorwastatyna, rosuwastatyna).

Warto przypomnieć w tym miejscu, że „Deklaracja Sopocka” Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, będą-

ca współautorstwem między innymi Pani prof. Beaty Woźniakowskiej-Kapłon — Autorki komentowanego artykułu, również w podobny sposób określa miejsce ezetimibu w terapii dyslipidemii [2]. Znajduje się w niej stwierdzenie, że: „alternatywną metodą osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL, poza stosowaniem silniejszych pod względem hipolipemizującym statyn, w większych niż praktykowane obecnie dawkach, może być dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu — ezetimibu”. Co więcej, w załączonej do „Deklaracji Sopockiej” tabeli, która wskazuje, jak łączyć ze sobą konkretne leki hipolipemizujące, autorzy już kilka miesięcy temu pośrednio przyznali „wyższość” nerkowych wskazań do stosowania połączeń ezetimibu z simwastatyną w porównaniu ze stosowaniem takiej kombinacji w celu zwiększenia skuteczności obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL. We wspomnianej tabeli podano, że kombinacja ezetimib/simwastatyna przynosi w pierwszym rzędzie „korzyści terapeutyczne w grupie osób z przewlekłą chorobą nerek (badanie SHARP)”; jako drugie wskazanie do stosowania takiej kombinacji wymieniono: „bardziej skuteczne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL — stosować w razie niemożności uzyskania docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL za pomocą monoterapii statyną (brak badań w prewencji wtórnej)”, uzmysławiając tym samym, że nadal czekamy na wyniki toczącego się badania IMPROVE-IT, w ramach którego trwa ocena wpływu na rokowanie tej formy terapii skojarzonej (simwastatyna + placebo *v.* simwastatyna + ezetimib po ostrych zespołach wieńcowych).

Podsumowując swój komentarz, pragnę raz jeszcze zaznaczyć, dlaczego badanie SHARP wydaje się tak istotne i przełomowe. **Po pierwsze**, stanowi dowód na wpływ terapii skojarzonej (ezetimib + simwastatyna) na rokowanie chorych w podgrupie osób podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. **Po drugie**, ostatecznie precyzuje bezpieczeństwo terapii ezetimibem, nadwątlone wynikami wcześniejszych, małych badań klinicznych i przypadkowym wzrostem zapadalności na nowotwory obserwowanym w badaniu SEAS. **Po trzecie** — i to chyba najważniejsze — może na długie lata określić optymalny sposób leczenia hipolipemizującego osób z przewlekłą chorobą nerek z uwagi na brak lub negatywne dotąd wyniki innych badań klinicznych z udziałem tej populacji chorych. Zatrzymajmy się na chwilę przy tym punkcie.

Patrząc na świat wielkich, prospektywnych, właściwie randomizowanych i kontrolowanych placebo badań klinicznych, dostrzeżemy, że jedynie w 4 z nich oceniano efekty terapii hipolipemizującej w grupie osób z przewlekłą chorobą nerek. Poza omawianym badaniem SHARP były to:

- badanie 4D, w którym stosowano atorwastatynę w porównaniu z placebo w grupie chorych dializowanych;
- badanie AURORA, w którym stosowano rosuwastatynę w porównaniu z placebo w grupie chorych dializowanych;
- badanie ALERT, przeprowadzone w grupie pacjentów z wywiadem w kierunku przewlekłej niewydolności nerek, ale po przeszczepieniu nerki, w którym stosowano fluwastatynę lub placebo.

W tych 4 badaniach (4D, AURORA, ALERT, SHARP) inaczej definiowano pierwszorzędowy punkt końcowy (zazwyczaj, podobnie jak w badaniu SHARP, był to punkt wielokrotnie złożony), ale we wszystkich możliwe było określenie wpływu badanej interwencji terapeutycznej na pojedyncze punkty końcowe ważne dla lekarza praktyka, takie jak:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- ryzyko zawału serca;
- ryzyko konieczności wykonania rewaskularyzacji wieńcowej (angioplastyki lub zabiegu kardiochirurgicznego) w przyszłości;
- ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu.

Autorzy badania SHARP, korzystając ze sposobności pełnej publikacji jego wyników, zaprezentowali również metaanalizę tych 4 badań, a w moim osobistym przekonaniu jest ona najważniejszą częścią publikacji, bowiem na długie lata określi zasady leczenia hipolipemizującego osób z przewlekłą chorobą nerek. Wspomniani autorzy zestawili wyniki tej metaanalizy 4 badań z metaanalizą 23 innych, wielkich badań (głównie z zastosowaniem statyn *v.* placebo) w innych populacjach chorych, nieobciążonych niewydolnością nerek. Czego się dowiadujemy z tej metaanalizy? Proponowałbym, aby jej wnioski zapamiętać w postaci czterech stwierdzeń opartych na *evidence-based medicine* (EBM), które pozwoiliem sobie wyróżnić pogrubioną czcionką:

**1) leczenie hipolipemizujące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, być może granicznie, zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (nieistotna statystycznie redukcja względna o 6%), ale w mniejszym stopniu niż**

**u chorych z prawidłową czynnością nerek (istotna statystycznie, 15-proc. względna redukcja ryzyka zgonu); najgorzej w tym względzie „wypadła” rosuwastatyna w badaniu AURORA;**

**2) leczenie hipolipemizujące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek prawdopodobnie zmniejsza ryzyko zawału serca o 1/5 (istotna statystycznie względna redukcja ryzyka o 17%), chociaż efekt ten jest mniejszy niż u chorych z prawidłową czynnością nerek (istotna statystycznie 27-proc. względna redukcja ryzyka);**

**3) leczenie hipolipemizujące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek na pewno zmniejsza ryzyko potrzeby rewaskularyzacji wieńcowej w przyszłości (istotne statystycznie, 26-proc. zmniejszenie ryzyka względnego), porównywalnie do stwierdzanego u chorych z prawidłową czynnością nerek (25-proc. obniżenie ryzyka względnego), przy czym najlepiej udokumentowano to dla połączenia simwastatyny z ezetimibem w badaniu SHARP (istotne statystycznie, 27-proc. obniżenie ryzyka względnego; podobny trend, ale nieistotny statystycznie i z mniejszą wartością bezwzględną w badaniach z atorwastatyną, rosuwastatyną i fluwastatyną — 4D, AURORA, ALERT);**

**4) leczenie hipolipemizujące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek być może zmniejsza ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu (nieistotne statystycznie, 5-proc. obniżenie ryzyka względnego), chociaż efekt ten jest mniejszy niż u chorych z prawidłową czynnością nerek (istotna statystycznie, 22-proc. redukcja ryzyka względnego) i został udokumentowany jedynie dla połączenia simwastatyny z ezetimibem w badaniu SHARP (istotne statystycznie, 28-proc. obniżenie ryzyka względnego niekrwotocznego, niedokrwiennego udaru mózgu; różnica jakościowa w stosunku do innych badań — atorwastatyna/rosuwastatyna/fluwastatyna wykazywały trend do zwiększania ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu w badaniach 4D, AURORA, ALERT).**

#### Piśmiennictwo

1. Baigent C., Landray M.J., Reith C. i wsp. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; published online June 9, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
2. Filipiak K.J., Cybulska B., Dudek D. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopotcka. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2011; 8: 1–4.